

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av stadium IIB-C melanom

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,7).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FF01

Virkestoffnavn: nivolumab

Handelsnavn: Opdivo

Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske

MT-søker/innehaver: BMS (1)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet

#### 1.4 Tag (merkna)

- Vaksine  
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
 Medisinsk stråling  
 Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; melanom

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering  
 Kan være egnet for FINOSE

##### Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- |   |   |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator | <input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator      | <input type="checkbox"/> Etske vurderinger            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk               | <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet                  | <input type="checkbox"/> Annet                        |

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverket.no/nettsider).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Melanom (føflekkreft) oppstår når normale pigmentflekker endres til kreftceller, og er den alvorligste formen av hudkreft (2). Føflekkreft oppstår vanligvis i huden men kan også forekomme i øyet og i sjeldne tilfeller i slimhinner. Sykdomsprogresjonen er klassifisert etter stadium ved hjelp av det som kalles TNM-klassifikasjon. Pasienter med stadium IIB eller IIC har T3b (svulster fra 2,01 mm–4 mm, med sårdannelse) eller T4 (svulst større enn 4 mm) med en negativ vaktpostlymfeknutebiopsi uten fjerne metastaser. Melanom i stadium IIB/C anses å ha høy risiko for residiv. (3)

I Norge ble 2683 pasienter diagnostisert med melanom i 2021. Av disse, ble 18% oppdaget i stadium II (A-C), det vil si omtrent 500 pasienter (6). et er usikkert hvor mange norske pasienter som kan være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer, sist oppdatert i 2020 (3).

Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling, i dette tilfelle kirurgi, for å redusere risikoen for tilbakefall av kreft og dermed øke sykdomsoverlevelse. I Handlingsprogrammet er det ikke anbefalt adjuvant medikamentell behandling hos pasienter med melanom stadium IIB eller IIC.

### Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander.

### Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab er godkjent for behandling av en rekke ulike krefttyper (4). Som adjuvant behandling av melanom er nivolumab indisert som monoterapi hos voksne med melanom med involvering av lymfeknuter eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

### Mulig indikasjon

Adjuvant behandling av voksne og barn etter fullstendig reseksjon av stadium IIB-C melanom (7).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert kontrollert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 12 år og eldre med fullstendig kirurgisk fjernet melanom i stadium IIB-IIC  n = 790	Nivolumab 10 mg/ml i.v. hver 4. uke i inntil ett år	Placebo	Hovedutfallsmål: tilbakefallsfri overlevelse (RFS).  Viktige sekundære utfallsmål: totaloverlevelse (OS); fjernmetastasefri overlevelse (DMFS); sikkerhet.	<a href="#">NCT04099251</a> CA20976K (CheckMate76K)	Estimeres avsluttet Juni 2027

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

<b>Metodevurdering</b>	Samme metode er allerede innført til behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom ( <a href="#">ID2014_036</a> ) og adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV ( <a href="#">ID2017_115</a> ). Metoden er også innført, vurdert eller bestilt til en rekke andre indikasjoner, se NyeMetoder
<b>Metodevarsel</b>	Det foreligger mist ett relevant metodevarsel nasjonalt (pembrolizumab; <a href="#">ID2022_137</a> ).  Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (5).

## 4. Referanser

1. U.S. Food and Drug Administration accepts Bristol Myers Squibb's supplemental biologics license application and European Medicines Agency validates application for Opdivo (nivolumab) .... News release. Bristol Myers Squibb. February 28, 2023. Accessed February 28, 2023. Tilgjengelig fra: <https://news.bms.com/news/>
2. Føflekkreft - malignt melanom: Norsk Helseinformatikk. [sist oppdatert: 26. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/foflekker-pigmenterte-utslett/foflekkreft-malignt-melanom/>
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oppdatert 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/maligne%20melanomer%E2%80%93handlingsprogram#diagnostisering-stadieinndeling>
4. Legemiddelverket. Produktomtale Opdivo. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)
5. NIHR/Innovation observatory. Nivolumab adjuvant for treating for stage IIB/IIC resected melanoma. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/nivolumab-adjuvant-for-treating-for-stage-iib-iic-resected-melanoma/>
6. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. Oslo: Kreftregisteret, 2022.
7. Firmainnspill.

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.